

2011; 17: 70-78.

○藤田尚己、竹井謙之. 赤ワインの効用. 日本医師会雑誌 2011; 140: 1854.

2. 学会発表

○藤田尚己, 山添尚久, 宮地洋英, 杉本龍亮, 諸岡留美, 田中秀明, 山本憲彦, 杉本和史, 坂保寛, 岩佐元雄, 小林由直, 原田雅典, 竹井謙之. アルコール性肝障害患者における肝内酸化ストレスの臨床的意義. 第31回アルコール医学生物学研究会学術集会 2012.

○藤田尚己, 坂保寛, 竹井謙之. アルコール性脂肪肝およびメタボリック症候群関連疾患に及ぼす飲酒の影響 (ワークショップ). 第39回日本肝臓学会西部会 2011.

○藤田尚己, 諸岡留美, 竹井謙之. C型慢性肝炎における hepcidin 分泌不全の原因機序の解析 (シンポジウム). 第15回日本肝臓学会大会 2011.

○藤田尚己, 伊藤正明, 竹井謙之. 心血管イベント発生に及ぼす肝脂肪化の影響 (ワークショップ). 第15回日本肝臓学会大会 2011.

○Fujita N, Yamazoe N, Moroka R, Kobayashi Y, Iwasa M, Takei Y. Hepatic oxidative DNA damage in patients with alcoholic liver disease. 6th International Symposium on ALPD and Cirrhosis 2011.

○藤田尚己, 竹井謙之. アルコール性脂肪肝およびメタボリック症候群関連因子に及ぼす飲酒の功罪-断酒による prospective study-. 第46回日本アルコール・薬物医学会 2011.

○藤田尚己, 竹井謙之. Hepatic iron overload increases hepatic cancer occurrence in patients with chronic hepatitis C. 第70回日本癌学会学術総会

2011.

○藤田尚己, 草川聡子, 野尻圭一郎, 田中淳一朗, 宮地洋英, 杉本龍亮, 諸岡留美, 田中秀明, 山本憲彦, 杉本和史, 小林由直, 岩佐元雄, 白木克哉, 竹井謙之. アルコール起因性肝細胞癌の臨床的特徴 (ワークショップ). 第47回日本肝臓研究会 2011.

○藤田尚己, 松岡信良, 宮地洋英, 杉本龍亮, 諸岡留美, 田中秀明, 岩佐元雄, 小林由直, 竹井謙之. C型慢性肝炎患者における H.pylori 除菌の ALT 値に及ぼす影響. 第47回日本肝臓学会総会 2011.

○藤田尚己, 宮地洋英, 杉本龍亮, 諸岡留美, 田中秀明, 岩佐元雄, 小林由直, 竹井謙之. 慢性肝疾患進展因子としての肝内酸化ストレスの位置付け. 第47回日本肝臓学会総会 2011.

○藤田尚己, 山添尚久, 宮地洋英, 杉本龍亮, 諸岡留美, 田中秀明, 岩佐元雄, 小林由直, 竹井謙之. 肝脂肪化の病態に及ぼす影響-NASH vs アルコール性肝障害-. 第97回日本消化器病学会総会 2011.

○藤田尚己, 岩佐元雄, 伊藤正明, 竹井謙之. 動脈硬化ハイリスク患者における肝障害の原因とその臨床的意義. 第1回肥満と消化器疾患研究会 2011.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岩佐元雄	肝疾患進展のリスク因子とその対策	医学のあゆみ	240	739-744	2012
藤田尚己	NASHからの肝発癌は増えているか？	医学のあゆみ	240	244-245	2012
Iwasa M	Visceral fat volume predicts new-onset type 2 diabetes in patients with chronic hepatitis C	Diabetes Res Clin Pract	94	468-470	2011
Gil-Bernabe P	Atherosclerosis amelioration by moderate alcohol consumption is associated with increased circulating levels of stromal cell-derived factor-1	Circ J	75	2269-2279	2011
Sugimoto K	Clinicopathological features of non-alcoholic fatty liver disease	Hepatol Res	41	911-920	2011
Fujita N	Alcohol consumption and metabolic syndrome	Hepatol Res	41	287-295	2011
Miyachi H	Effect of suppressor of cytokine signaling (SOCS) on hepcidin production in HCV replicon cells	Hepatol Res	41	364-374	2011
Iwasa M	Restriction of calorie and iron intake results in reduction of visceral fat and serum alanine aminotransferase and ferritin levels in patients with chronic liver disease	Hepatol Res	40	1188-1194	2011
Fujita N	Iron overload in nonalcoholic steatohepatitis	Advices in Clin Chem	55	105-132	2011
Fujita N	Identification of treatment efficacy related host factors in chronic hepatitis C by proteinchip serum analysis	Mol Med	17	70-78	2011
藤田尚己	赤ワインの効用	日本医師会雑誌	140	1854	2011

研究要旨【背景】重症型アルコール性肝炎（SAH: severe alcoholic hepatitis）は、禁酒後も肝臓腫大が続き、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの多臓器不全を伴うことの多い予後不良な疾患である。近年、血漿交換（PE）や顆粒球除去療法（GMA）による救命例が報告されている。【目的・方法】今回、日本消化器病学会認定、関連施設 1330 施設に対して 2004-2009 年度に入院した SAH についてのアンケートを行い、性差などの背景因子や各治療法の有用性について検討した。【結果】141 例（男：女/98:43、女性の割合 30%）の SAH 症例中、生存例は 90 例（男：女/62:28）で生存率は 63.8%であった。死亡例で、消化管出血（生存例 19%；死亡例 49%）、感染症（生存例 21%；死亡例 37%）、腎不全（生存例 33%；死亡例 73%）、DIC（生存例 6%；死亡例 39%）の合併率が高かったが、PE、ステロイド投与、透析施行と生存率に有意差はなかった。生存例で GMA 施行例が多い傾向にあった（ $P=0.07$ ）。しかし、これらの治療法の施行率は PE 28%、GMA 13%、ステロイド投与 32%、透析 19%と低かった。白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上で GMA 未施行群では、生存率が 53.1%（43/81）と有意に低かったが、GMA 施行群では 84.2%（16/19）と白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 未満の群の 75.6%（31/41）と差がなかった。アルコール性肝炎の重症度をスコア一化し、治療指針を作成した。重症度と予後の相関は Glasgow Score より優れていた。【結語】消化管出血、感染症、腎不全、DIC などの合併症が予後に大きく関与しており、合併症を起こす前に治療介入を行うことが重要と思われた。合併症の罹患率に比して、PE、GMA、ステロイド投与、透析などの治療法の施行率は低かった。白血球数高値例において GMA が有効である可能性がある。今後、このスコアと治療指針を用いて PE、GMA、ステロイド投与、透析などの施行率を上げ、その有効性についてさらなる検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

アルコール性肝炎は、飲酒量の増加を契機に発症し、AST 優位の血清トランスアミナーゼの上昇や黄疸を認める。著明な肝腫大、腹痛、発熱、末梢白血球数の増加 ALP や γ -GTP の上昇を認めることが多い。アルコール性肝障害は、一般的には禁酒により改善する疾患であるが、一部の疾患は不可逆的であるのみならず、禁酒後も進行し、重篤で予後不良である。重症型アルコール性肝炎 (severe alcoholic hepatitis: SAH) は、アルコール性肝炎の中で、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併や、エンドトキシン血症などを伴い、禁酒しても肝腫大は持続し、多くは 1 ヶ月以内に死亡するものをさす。プロトロンビン時間 (PT) は、50% 以下で著しい多核白血球増加をみる。組織学的には多数のマロリー体の出現と強い肝細胞変性、壊死などがみられるのが特徴であり、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患であ

る。近年、本邦のアルコール性肝障害において、この SAH 例の増加が認められるため、この疾患への対応が必要と考えられる。

1992 年の検討では、生存率が 23.8% と極めて予後不良であったが、2004-2007 年の検討では、生存例 39 例、死亡例 23 例、生存率は 62.9% と著明に改善した。血漿交換 (PE)、血液（濾過）透析、白血球除去療法などの集学的治療の施行率の上昇が、生存率の改善に関与していることが推察され、治療法の確立が急務である。

アルコール性肝炎では、肝への多核白血球の浸潤を認めるが、末梢血中の著明な白血球増加もしばしば認められる。SAH の重症化の過程に、この多核白血球の関与が示唆される。近年、免疫学的に好中球を吸着する好中球除去療法 (GMA) による救命例が散見され、有効な治療法となる可能性が示唆されている。

B、 研究方法

今回われわれは、全国の日本消化器病学会認定施設、関連施設併せて 1356 施設に対して平成 21 年度（平成 21 年 4 月～平成 22 年 3 月）に入院した SAH 患者を含むアルコール性肝障害患者についてアンケートを行った。SAH 患者については、劇症肝炎に準じた臨床データ（血液検査データ、合併症、飲酒量など）の追跡調査を実施し、平成 16-20 年度（平成 16 年 4 月～平成 21 年 3 月）のデータと合わせて、臨床データを比較検討した。また、ステロイド、PE、GMA などの治療効果についても、生存例と死亡例で治療法別に検討を行った。生存例と死亡例における身体所見、合併症などの有無、治療法による効果などの相異については χ （カイ）二乗検定を用い、年齢や血液検査データなどは Wilcoxon-Mann-Whitney exact test を用いて有意差を検討した。P 値が 0.05 未満の場合を有意差ありとした。

C、 研究結果

重症型アルコール性肝炎の実態調査

(1) アンケート回答率と症例数

郵送対象施設数 1356 施設に対して、回答のあった施設は 353 施設で、回答率は 26%であった。平成 21 年度に SAH を経験した施設は 23 施設で、43 症例の臨床データが寄せられた。平成 16 年 4 月～平成 21 年 3 月の SAH 症例 98 例と合わせ、SAH を経験した施設は 59 施設で、合計 141 症例の臨床データが集積された。生存例が 90 例、死亡例が 51 例で、生存率は 63.8%であった（図 1）。

(2) 年齢と男女比

SAH 患者の生存例、死亡例、それぞれの患者背景では、死亡例の平均年齢が 51.5 歳と生存例の 47.5 歳に対して高かった（表 1）。性差については、男性 98 例、女性 43 例で、女性の比率が 30.4%であった。平成 21 年度単独で見ると、43 例中女性が 13 例で、女性の比率が 34.8%と年々増加傾向を示している。男性 98 例中 36 例（37%）が死亡、女性 43 例中 15 例（35%）が死亡と性差による有意差は認めなかった。

男性が女性より高齢であった。

(3) 血液検査所見

SAH 診断時の血液検査所見では、血清クレアチニン値(Cr)は死亡例で高かった（表 2）。PT 活性は死亡例で低かった。白血球数(WBC)や血清総ビリルビン値(TB)には差がなかった。

(4) 合併症と治療法

合併症の有無から比較すると、死亡例で消化管出血(生存例 19%;死亡例 49%)、感染症(生存例 21%;死亡例 37%)、腎不全(生存例 33%;死亡例 73%)、DIC(生存例 6%;死亡例 39%)の合併率が高かった（表 2）。PE、ステロイド投与、透析施行と生存率に有意差はなかった。生存例で GMA 施行例が多い傾向にあった(P=0.07)（図 2）。しかし、これらの治療法の施行率は PE 28%、GMA 13%、ステロイド投与 32%、透析 19%と低かった。白血球数 10,000/mm³ 以上で GMA 未施行群では、生存率が 53.1% (43/81) と有意に低かったが、GMA 施行群では 84.2% (16/19) と白血球数 10,000/mm³ 未満の群の 75.6% (31/41) と差がなかった（図 3）。アルコール性肝炎の重症度をスコア一化し、治療指針を作成した（表 3）。重症度と予後の相関は Glasgow Score より優れていた（図 4）。

D、 考察

SAH は、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患である。この疾患の予後を改善するには、早期発見と早期の治療開始が不可欠である。平成 21 年度に入院した SAH 患者 43 症例の臨床データを検討し 28 例生存と生存率 65.1%で、平成 16-20 年度の検討と同等以上で以前の救命率より有意に高く、近年の集学的治療の施行率の上昇が、生存率の改善に関与していることが検証しえたと考えられる。

SAH 患者の生存例、死亡例、それぞれの患者背景では、死亡例の平均年齢が 51.5 歳と生存例の 47.5 歳に対して高い傾向にあった（表 1）。性差については、男性 98 例、女性 43 例で、女性の比率が 30.4%であった。平成 21 年度単独で見ると、43 例中女性が 13 例で、女性の比率が 34.8%と増加傾向であった。男

性 98 例中 36 例 (37%) が死亡、女性 43 例中 15 例 (35%) が死亡と性差による有意差は認めなかった。男性が女性より高齢であった。予後への性差の影響は今回の検討では認めなかった。

合併症の有無から比較すると、SAH 患者の死亡例では、生存例より消化管出血、感染症、腎不全、DIC の合併が有意に多かった (表 2)。死亡例で生存例と集学的治療の施行率に差がない (表 2) ことを考えあわせると、死亡例では集学的治療の効果が少なく、早期に死亡する重症例が多いことが推察される。

アルコール性肝障害、特に肝炎の進展には、WBC の関与、特に WBC の肝類洞、終末肝静脈枝への膠着が関与していることが報告されている。PT が比較的保たれている例では、WBC の肝への膠着を抑制するため、GMA が推奨される。今回の検討では、白血球高値例のうち GMA 施行の 19 例中 16 例で救命されていた (図 3)。白血球数高値例には、PE 施行より前に GMA を検討すべきと思われる。実際、GMA 施行例では GMA 未施行例より末梢白血球数が高値であるが、生存率は高い (図 2)。

表 3 のアルコール性肝炎重症度スコアで 10 点以上の症例は、重症であり、積極的な治療介入が必要である。8-9 点の症例は 10 点以上に移行する可能性があり、注意深い経過観察が必要である。多くの SAH の予後判定式が総合点で予後を判定し、ステロイドの適応などを決めているが、ステロイドがすべての重症化の因子に有効なわけではない。3 点以上の項目がある場合は、Cr なら透析、WBC なら GMA など、その障害に即した早期からの治療介入が望まれる。

E、結論

消化管出血、感染症、腎不全、DIC などの合併症が予後に大きく関与しており、合併症を起こす前に治療介入を行うことが重要と思われた。合併症の罹患率に比して、PE、GMA、ステロイド投与、透析などの治療法の施行率は低かった。白血球数高値例において GMA が有効である可能性がある。今後、今回作成したスコア (表 3) と治療指針 (図 5) を用いて PE、GMA、ステロイド投与、透析などの施行率を上げ、その有効性についてさらなる検討が必要と考え

られる。

F、謝辞

今回のアンケート調査にご協力いただいた、下記の医療基幹に対して、心より謝意を表します。

浦添総合病院、永寿総合病院、長田病院、沖縄県立中部病院、加古川医療センター、柏市立病院、鹿児島大学、京都第一赤十字病院、京都与謝の海病院、協立病院、霧島市立医師会医療センター、慶應義塾大学病院、高知大学、小山市市民病院、埼玉医科大学、帝京大学、東京通信病院、広島赤十字原爆病院、藤沢市市民病院、福岡赤十字病院、松下記念病院、三重大学、横須賀共済病院 (アイウエオ順)

G. 研究発表

1. 論文発表

Horie Y, Yamagishi Y, Ebinuma H, Hibi T. Therapeutic strategies for severe alcoholic hepatitis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011; 35, 738-744.

堀江義則、山岸由幸、海老沼浩利、日比紀文 重症型アルコール性肝炎の診断基準案 (高田班) の問題点と改訂案 アルコールと医学生物学 (東洋書店、東京) 30; 42-45, 2011.

2. 学会発表

第 97 回日本消化器病学会総会 2011.5 東京
ワークショップ 7 : Steatohepatitis (脂肪肝炎) の病態～その多様性と相同性～

重症型アルコール性肝炎に対する白血球除去療法の効果についての検討

堀江義則^{1,2)}、山岸由幸²⁾、日比紀文²⁾

1) 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 山王病院 消化器内科、2) 慶應義塾大学医学部消化器内科

第 47 回日本肝臓学会総会 2011.6 東京
重症型アルコール性肝炎の現診断基準の問題点と改訂案について

堀江義則^{1,2)}、山岸由幸²⁾、海老沼浩利²⁾、日比紀文

2)

1) 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 山王病院 消化器内科、2) 慶應義塾大学医学部消化器内科

第47回日本肝癌研究会 2011.7 東静岡

ワークショップ1:非B非C型肝炎細胞癌 わが国におけるアルコール性肝細胞癌の実態と特徴
アルコール性肝細胞癌における生活習慣病の影響についての検討

堀江義則^{1,3)}、橋本悦子²⁾、谷合麻紀子²⁾、徳重克年²⁾、山岸由幸³⁾、海老沼浩利³⁾、日比紀文³⁾

1) 国際医療福祉大学 山王病院 2) 東京女子医科大学 消化器内科 3) 慶應義塾大学医学部 消化器内科

平成23年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 2011.10 名古屋

アルコール関連問題基本法(仮称)制定～わが国の現状及び必要性並びに制定手順～ 内科診療とアルコール医療および法制定の必要性

堀江義則

国際医療福祉大学 臨床医学研究センター 山王病院 消化器内科

The 6th International Symposium on Alcoholic Liver and Pancreatic Diseases and Cirrhosis (ISALPD/C) 2011.10 Fukuoka

Granulocytapheresis and Plasma Exchange for Severe Alcoholic Hepatitis

Yoshinori Horie*, Yoshiyuki Yamagishi, Hiroto Ebinuma, and Toshifumi Hibi.

*International University of Health and Welfare, Sanno Hospital, Tokyo, 107-0052, Japan
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo 160-8582, Japan

第39回日本肝臓学会西部会 2011.12 岡山

ワークショップアルコール性肝疾患の病態と対策
わが国における重症型アルコール性肝炎の現状とそ
の治療・対策についての検討

堀江義則^{1,2)}、山岸由幸²⁾、日比紀文²⁾

1) 国際医療福祉大学 山王病院 消化器内科
2) 慶應義塾大学医学部消化器内科

第39回日本肝臓学会西部会 2011.12 岡山

重症型アルコール性肝炎に対する集学的治療と転帰、
およびその後の経過についての検討

梅田瑠美子、山岸由幸、海老沼浩利、中本伸宏、楳
柏松、碓井真吾、堀江義則、斎藤英胤、加藤眞三、
日比紀文

慶應義塾大学医学部消化器内科

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 : 患者背景と重症型アルコール性肝炎の予後の関係

	n	年齢(歳)
生存例	90 (62:28)	47.5 (50.2#: 41.3)
死亡例	51 (36:15)	51.5 (54.2*#: 45.1*)

*p<0.05 vs Survived、#p<0.05 vs Female ()内は(男:女)

表2 : 血液検査所見と重症型アルコール性肝炎の予後の関係

Measurement	Survived (n=90)		Died (n=51)		P value
	mean±SD	median (min, max)	mean±SD	median (min, max)	
Age	47.5±12.8	48 (20, 79)	51.5±12.2	50 (30, 87)	0.122
Male gender, No (%)	62 (68.9)		36 (71)		ns
GI bleeding, No (%)	17(19)		25 (49)		p<0.001*
Infection, No (%)	19 (21)		19 (37)		p<0.05*
Reanal Failure, No (%)	30 (33)		37 (73)		p<0.001*
DIC, No (%)	5 (6)		20(39)		p<0.001*
Hospital Days	39.4±34	30 (7, 230)	28.6±18.3	24 (1, 65)	0.073
RBC (x10 ⁴ /μL)	296±94	284 (109, 590)	280±74	289 (125, 464)	0.560
Hb (g/ dL)	10.1±3	10 (4.2, 19)	9.9±2.4	10.2 (3.3, 15.6)	0.833
PLT (x10 ⁴ /μL)	14.2±10.7	11.9 (0, 66)	12.2±5.8	11.1 (3.1, 30)	0.722
PT (%)	37.1±9.3	38 (7, 50)	32.6±9.4	33 (7, 50)	0.003
WBC (x10 ³ /μL)	15.6±11.1	13.2 (2.7, 73.5)	14.1±6.3	12.5 (3.7, 36.2)	0.958
TB (mg/ dL)	11±8.9	7.4 (0.9, 33.5)	13.9±9.5	11.4 (0.5, 38)	0.084
Cr (mg/ dL)	1.4±1.4	0.8 (0.3, 9)	2.7±3.6	1.5 (0.4, 23)	0.001

P values were by Wilcoxon-Mann-Whitney exact test.

* P value was by Chi-square Test.

表3: アルコール性肝炎重症度スコア(案)

点数	1	2	3
WBC (/ μ l)	<10,000	10,000 \leq	20,000 \leq
Cr (mg/dl)	\leq 1.5	1.5<	3 \leq
PT (INR)	\leq 1.8	1.8<	2 \leq
(INR の記載がない場合)(%)	40 \leq	<40	\leq 30
TB (mg/dl)	<5	5 \leq	10 \leq
消化管出血 または DIC	(-)	(+)	
年齢 (歳)	<50	50 \leq	

軽症 7 点以下
 中等症 8-9 点
 重症 10 点以上

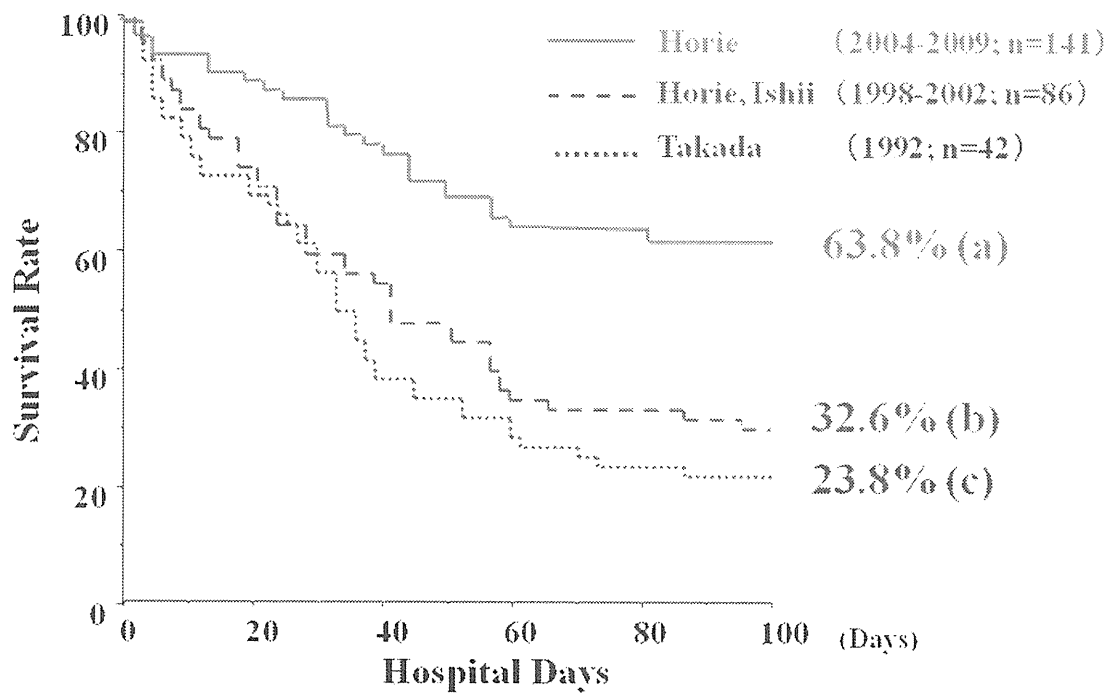
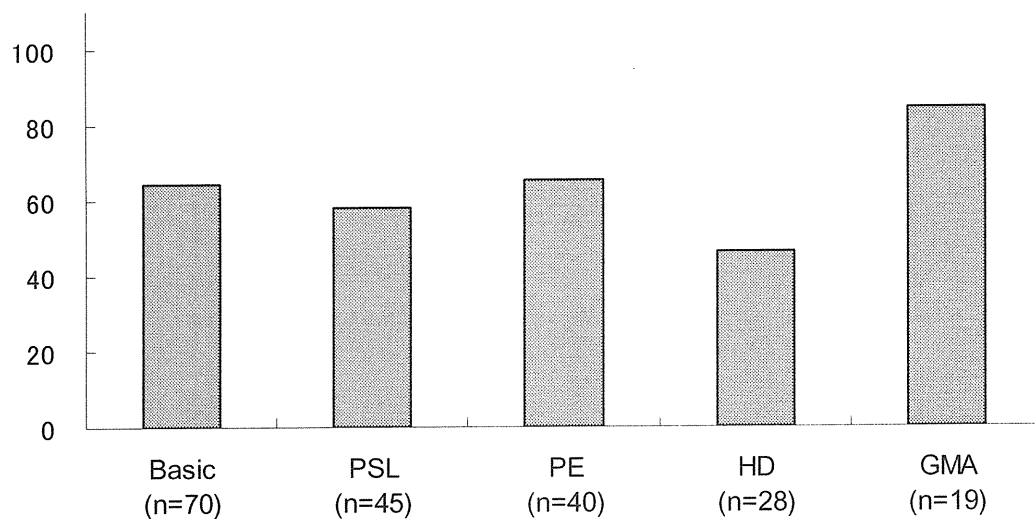


図1：重症型アルコール性肝炎の生存率

1992年までの集計では、生存率が23.8%、1998-2002年の集計でも33.6%ときわめて予後不良であった。しかし、2004-2009年度の検討では63.8%と著明に改善している。



Parameter	Basic	PSL	PE	HD	GMA
Creatine (mg/ dL)	1.83±1.49	1.94±2.09	1.94±2.03	3.79±4.58	1.07±0.9
T-Bil (mg/ dL)	12.0±8.6	14.9±8.5	14.9±10.0	15.3±10.1	16.4±10.8
WBC (x10 ³ /μL)	15.0±7.5	17.5±12.3	17.5±0.9	17.9±0.8	24.4±14.3

図2：SAHにおける各治療法毎の予後と患者背景

Data were shown by mean ±SD

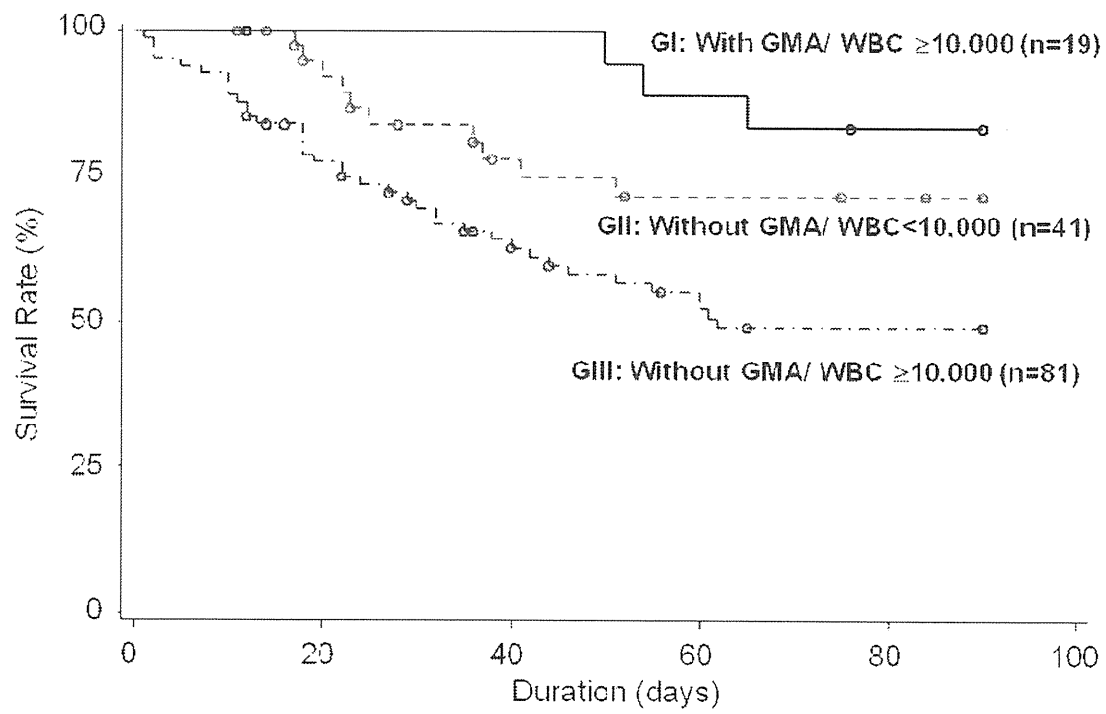


図 3 : SAH における白血球数と予後の関係

$P=0.2508$ (GI vs GII), $P=0.0031$ (GI vs GIII), $P=0.0230$ (GII vs GIII) by Log-rank exact test

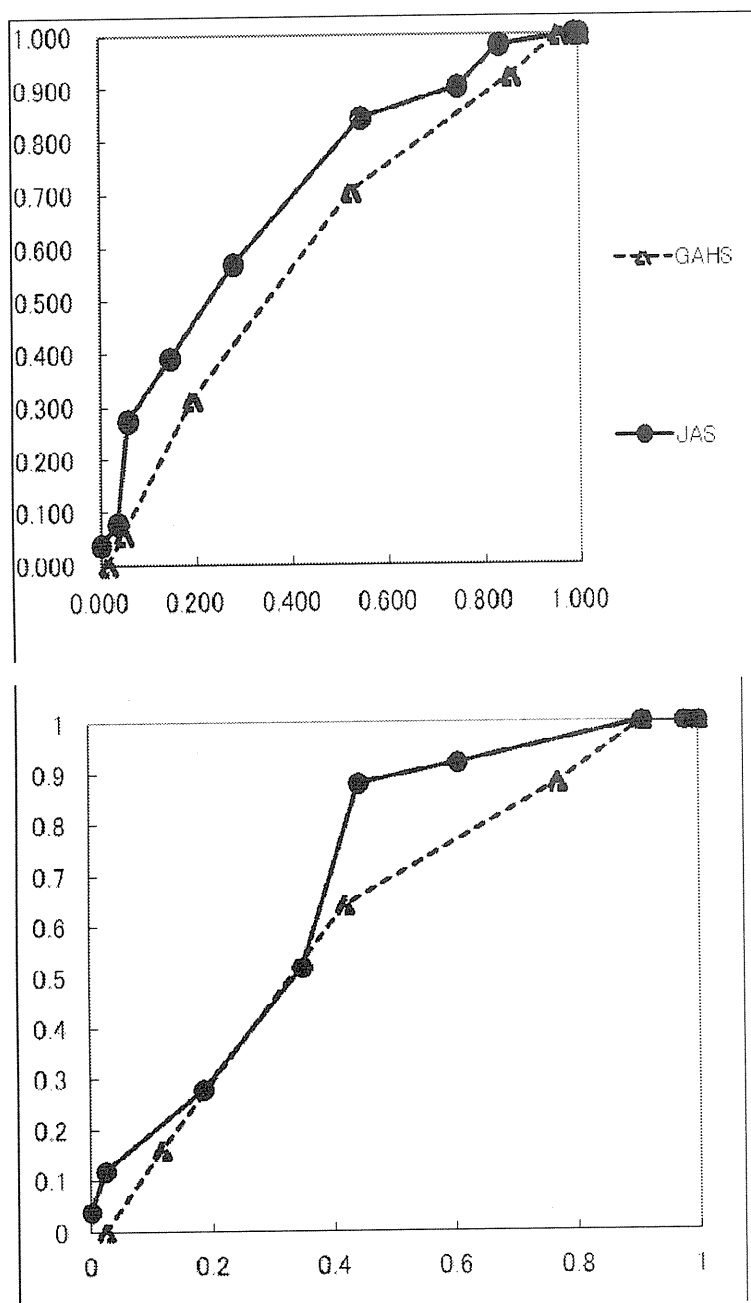


図4：日本アルコール性肝炎重症度スコア (JAS) (案) と Glasgow Score (GAHS) による 予後予測の ROC 曲線と Cut off 値

上段：全症例 (n=141) JAS: cAUC=0.711, Cut off=10, GAHS: cAUC=0.610, Cut off=9

下段：介入治療なし (n=68) JAS: cAUC=0.694, Cut off=10, GAHS: cAUC=0.618, Cut off=9

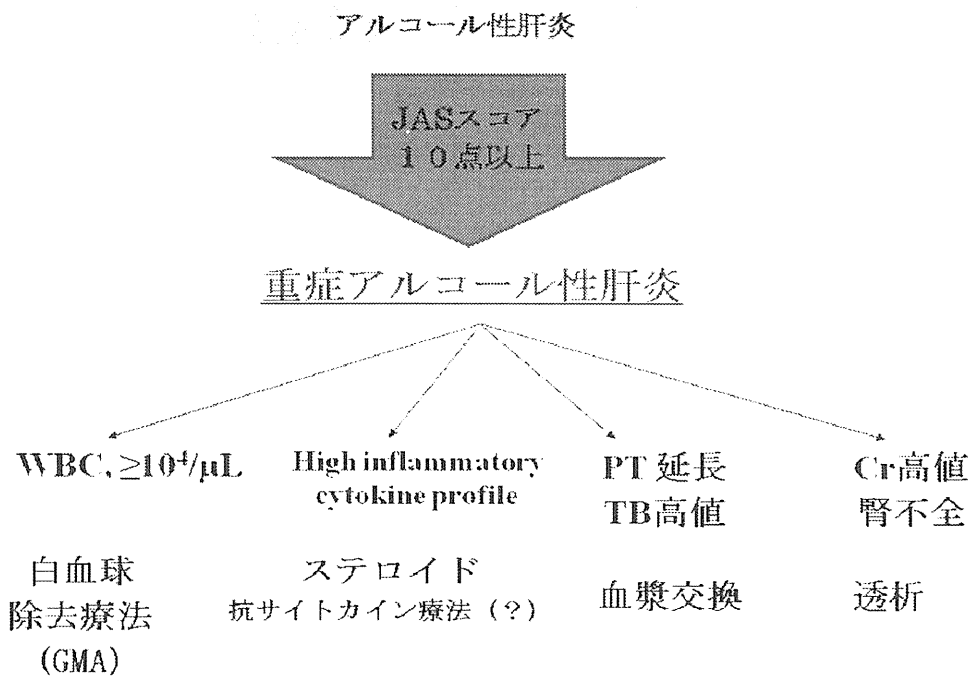


図5：アルコール性肝炎（重症）の治療指針

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
堀江 義則、山岸由幸、海老沼浩利、日比紀文	重症型アルコール性肝炎の診断基準案（高田班）の問題点と改訂案		アルコールと医学生物学	東洋書店	東京	2011	42-45

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Horie Y, Yamagishi Y, Ebinuma H, Hibi T.	Therapeutic strategies for severe alcoholic hepatitis.	Clin Res Hepatol Gastroenterol.	35	738-744	2011
堀江 義則、山岸由幸、日比紀文	アルコール性肝障害	日本医師会雑誌	140	1864-1865	2011
斎藤利和、堀江義則、井廻道夫、白坂知信	アルコール関連障害を心身両面から考察する	日本医師会雑誌	140	1841-1853	2011

